Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.Georges Schaltenbrand

Die Häufigkeit von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei Multipler Sklerose

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

vorgelegt von

Käthe Kulig

aus Hindenburg

Würzburg 1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0027

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr.Georges Schaltenbrand

Die Häufigkeit von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei Multipler Sklerose

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

vorgelegt von

Käthe Kulig

aus Hindenburg

Würzburg 1954

Referent: Professor Dr. Georges Schaltenbrand

Tag der mündl. Prüfung:

10. Mai 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Die Häufigkeit von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei Multipler Sklerose.

Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose ist seit dem Anfang des vorigen Jahrhunderts bekannt und wurde erstmalig von dem Londoner Pathologen Robert Carswell im Jahre 1838 beschrieben. Unabhängig davon fand Cruveillier 1839 die für diese Erkrankung typischen pathologisch-anatomischen Veränderungen, die dann 1846 von Romberg bestätigt werden konnten. Inta vitam wurde die Diagnose erstmalig von dem Deutschen Frerichs gestellt im Jahre 1856. Charcot, dem auch die sklerotischen Gliaherde mit den relativ gut erhaltenen Achsenzylindern im histologischen Bild bekannt waren, zeichnete 1862 das klinische Erscheinungsbild dieser Krankheit in der klassischen, nach ihm benannten Trias: skandierende Sprache, Intentionstremor, Nystagmus.

Heute kann die Diagnose im Frühstadium leichter gestellt werden. Neben einer sorgfältigen Anamnese, bei deren Erhebung wir besonders nach den flüchtigen neurologischen Ausfallserscheinungen (retrobulbäre Neuritis, Parästhesien, Abducens- und Facialisparese) fahnden, ist uns durch die Liquordiagnostik, die bei den ersten Schüben leicht entzündliche Veränderungen der Meningen aufdeckt, ein wertvoller Hinweis zur Erkennung der Multiplen Sklerose gegeben. Wenn aber auch zuweilen ganz normale Liquorbefunde vorkommen, so vermutet SCHALTENBRAND doch, daß bei den meisten Fällen von Multipler Sklerose zu irgend einer Phase ihres Lebens einmal ein pathologischer Liquor auftritt, sodaß bei häufigeren Punktionen die Zahl der liquornegativen Fälle, die nach den letzten Angaben zwischen 10 und 20 Prozent schwanken soll, weiter zusammenschmelzen würde. Nach SCHALTENBRAND findet man in dem für eine Polysklerose charakteristischen Liquor eine leichte Zellvermehrung und einen tiefen Ausfall der Kolloidreaktion in den ersten Verdünnungsröhrchen bei normalen oder nur leicht erhöhten Eiweißwerten.

Weiterhin gestattet uns die myographische Untersuchung im Frühstadium, oft lange vor dem Auftreten motorischer Ausfallserscheinungen, Muskelstörungen aufzudecken und den pseudoneurasthenischen, pseudorheumatischen Symptomenkomplex als Vorstadium der Multiplen Sklerose wahrscheinlicher zu machen. SCHALTENBRAND und STEGER haben bei einer Reihe von MS-Kranken ein gemischtes, spastisch-rigides Myogramm gefunden, das bei anderen Krankheiten nicht so leicht vorkommt und das deswegen fast als spezifisch für eine Multiple Sklerose angesehen werden kann.

Die Polysklerose gilt als eines der häufigsten Nervenleiden. Dabei ist erwähnenswert, daß die Verteilung auf beide Geschlechter nicht gleichmäßig erfolgt. Schon früher haben Charcot, Bing, Rose Wilkens, Ackermann und in jüngster Zeit MEGGYESHAZY in ihren Statistiken ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes festgestellt. Neuere statistische Untersuchungen an der hiesigen Neurologischen Klinik durch SCHALTENBRAND und MARETSCHEK haben ebenfalls zu dem Ergebnis geführt, daß wesentlich mehr Frauen von der Krankheit befallen werden, und zwar 58 % gegenüber 42 % Männer.

Das Prädilektionsalter für die Multiple Sklerose liegt zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr. Bei der Frau fällt gerade auch in diese Zeit der physiologische Ablauf aller Gestationsprozesse. Die Erforschung der Polysklerose hat sich deshalb auch mit der Frage des Zusammenhangs zwischen Beginn bzw. Verlauf der Krankheit und dem Geschehen der weiblichen Genitalfunktion befaßt, so OFFERGELD, BECK, KORTUM, DEMME und HIRSCHMANN. Die neueste Arbeit auf diesem Gebiete hat W.J.SWEENY, New York, im Jahre 1953 zusammengestellt.

Während seiner langjährigen, eingehenden klinischen Beobachtung dieses Krankheitsbildes hat SCHALTENBRAND den Eindruck gewonnen, als wenn das Vorkommen von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei Multipler Sklerose häufiger wäre als bei der übrigen Bevölkerung. Deswegen beauftragte er mich, dieser Frage statistisch nachzugehen.

Ich habe nun das Krankengut der Neurologischen Klinik und ihrer Vorgängerin, der neurologischen Abteilung der Me-

dizinischen Klinik Würzburg, untersucht. Dabei standen mir 837 Krankengeschichten von an Multipler Sklerose leidenden Frauen zur Verfügung, die in der Zeit von 1935 bis 1952 in unserer Klinik stationär behandelt oder - zum geringeren Teil - ambulant beraten worden sind. Bei fast allen dieser Fälle konnte die Diagnose weitgehend gesichert werden entweder durch einen einmalig erhobenen, typischen neurologischen Befund oder durch die Beobachtung des Krankheitsverlaufes über viele Jahre, was durch mehrmalige stationäre Behandlung, ambulante Nachuntersuchungen, katamnestische Erhebungen bei den Patienten und deren Hausärzten oder durch Anforderung von Sektionsbefunden erfolgt ist.

Von den obengenannten 837 Frauen haben 350 niemals eine Schwangerschaft durchgemacht, während die übrigen 487 Patientinnen ein- oder mehrere Male gravide waren.

Als untere Grenze des gebärfähigen Alters wurde das 17. Lebensjahr festgesetzt, sodaß jüngere Patientinnen in dieser Statistik gar nicht erfaßt sind.

Die 487 Patientinnen aus den Jahrgängen 1935 bis 1952 hatten insgesamt 1230 Geburten = 100 %. Davon waren:

1066 Normalgeburten	=	86,66 %
126 Fehlgeburten	=	10,24 %
26 Frühgeburten	=	2,11 %
12 Totgeburten	=	0,98 %.

Bei der Zusammenstellung dieser Zahlengruppen haben wir uns an die in der Geburtshilfe festgelegten Begriffsbestimmungen gehalten:

Als Fehlgeburt bezeichnet man die Ausstoßung der Frucht innerhalb der ersten 28 Schwangerschaftswochen.

Man spricht von Frühgeburt, wenn die Geburt in der 29.-39. Schwangerschaftswoche erfolgt.

Als Totgeburten gelten alle toten Früchte, die nach der 28. Schwangerschaftswoche ausgestoßen werden.

1.Häufigkeit von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei Multipler Sklerose im Vergleich mit der Durchschnittsbevölkerung.

Die oben angeführten statistischen Ergebnisse erhalten aber erst ihren eigentlichen Wert in der Gegenüberstellung mit den gleichen Daten bei der Durchschnittsbevölkerung. Dazu wurden die Aufzeichnungen des Städt. Gesundheitsamtes Würzburg über den hiesigen Stadt- und Landkreis herangezogen. Während die Zahlen der lebend- und totgeborenen Kinder jahrgangsweise in Tabellen registriert waren, mußten die der Früh- und Fehlgeburten Einzelmeldungen entnommen werden. Es handelt sich dabei um die Jahrgänge 1946 bis 1952. Das vorausliegende Material ist durch den Bombenangriff 1945 vernichtet worden.

Da weder bei den Meldungen am Gesundheitsamt noch bei den meisten Krankengeschichten der Patientinnen mit Multipler Sklerose eine Unterscheidung von spontanen und artifiziellen Aborten möglich ist - 2 Fälle mit sicher kriminellen Fehlgeburten wurden ausgesondert - braucht in den weiteren Ausführungen nicht mehr darauf eingegangen zu werden.

In der folgenden Tabelle sind die Prozentzahlen von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei MS-Kranken und bei der Durchschnittsbevölkerung zum Vergleich eingetragen. Bei dieser Übersicht fällt auf, welch erstaunlich geringe Zahlenunterschiede in der Frequenz von Fehl-, Früh- und Totgeburten zwischen den Frauen mit Multipler Sklerose und jenen der Kontrollbevölkerung bestehen.

Tabelle 1:

	MS-Kranke	Durchschnittsbevölkerung
Normalgeburten	86,66 %	85,16 %
Fehlgeburten	10,24 %	12,55 %
Frühgeburten	2,11 %	0,73 %
Totgeburten	0,98 %	1,55 %

Wenn man nicht annehmen will, daß die minimalen Differenzen innerhalb der Fehlergrenze liegen, so scheinen die Verhältnisse bei den Polysklerotikern um ein Geringes günstiger zu sein als bei der Durchschnittsbevölkerung. Zu erwähnen ist dabei noch die kleine Verschiebung in der Häufigkeit der Totgeburten zugunsten der Frühgeburten bei MS-Kranken, während bei der übrigen Bevölkerung die Verhältnisse umgekehrt liegen. Irgendwelche Schlüsse können aus diesem Zahlenvergleich allein noch nicht gezogen werden.

2.Abortfrequenz in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten.

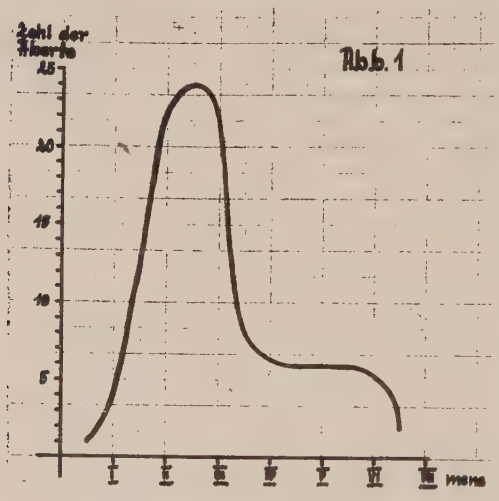
Gleichzeitig haben wir geprüft, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft vorzugsweise die Unterbrechung stattfindet. In 60 Fällen war der Termin der Fruchtausstoßung aus den Krankheitsberichten ersichtlich:

Mens	I	1 Fehlgeburt	
"	II	13 Fehlgeburten	
"	III	24 "	46 = 76,7 %
"	IV	8 "	
"	V	6 "	
"	VI	6 "	14 = 23,3 %
"	VII	2 "	
Insges.		60 Fehlgeburten	

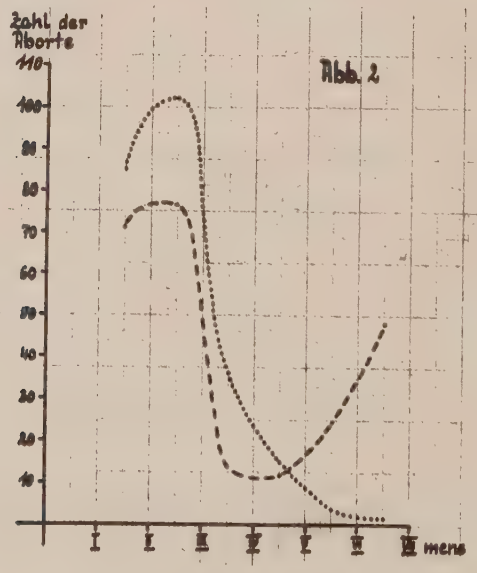
Im Folgenden stellen wir dies als Kurve dar. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, erreicht die Häufigkeitskurve der Abortfälle bei MS-kranken Frauen ihren Gipfel im 3. Schwangerschaftsmonat und fällt im 4. Monat steil ab. Während des 5. und 6. Monats dagegen verläuft sie relativ hoch und parallel zur Abszisse, um erst im 7.Monat weiter abzusinken.

Zum Vergleich bringen wir die Kurven, die KLAFTEN für die Aborthäufigkeit in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten bei je 245 Fällen von syphilitischen und nichtsyphilitischen Frauen zusammengestellt hat.

Abortfrequenz in den verschiedenen Schwangerschafts-



monaten bei: ——— MS.kranken Frauen,



- - - - - syphilitischen Frauen,
..... nichtsyphilitischen = "gesunden" Frauen.

In Abbildung 2 liegt der Scheitelpunkt der beiden Kurven jeweils bei mens III. Während bei den "gesunden" Frauen die Abortfrequenz im 4. Monat plötzlich, dann bis zum 7. Monat langsam und stetig fast bis zur Grundlinie absinkt, kommt es bei der Kurve der syphilitischen Frauen vom 5. Schwangerschaftsmonat ab zu einem neuerlichen Anstieg der Fehlgeburtenhäufigkeit.

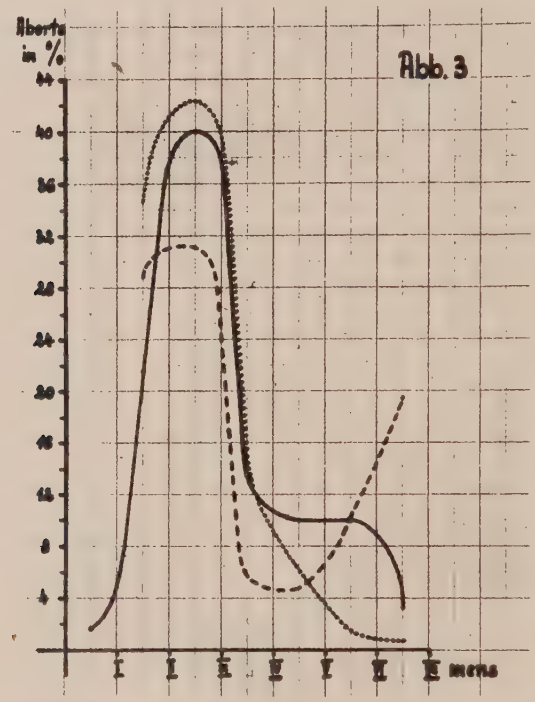
Da die Gesamtzahl der Abortfälle in beiden Abbildungen eine verschiedene ist, haben wir die Zahlenwerte der einzelnen Schwangerschaftsmonate bei MS-kranken, "gesunden" und syphilitischen Frauen in Prozente umgerechnet und können diese nun miteinander vergleichen:

Tabelle 2:

	MS-Kranke	"gesunde" Frauen	syphilitische Frauen
mens I	1,7 %		
mens II	21,6 %	34,7 %	28,8 %
mens III	40 %	42,2 %	31,1 %
mens IV	13,4 %	14,6 %	5,7 %
mens V	10 %	6,1 %	4,8 %
mens VI	10 %	1,6 %	10,2 %
mens VII	3,3 %	0,8 %	19,5 %

Diese Ergebnisse haben wir im folgenden Bild graphisch dargestellt. Durch den Vergleich wird deutlich, daß die Zahl der Spätaborte bei Multipler Sklerose größer ist als bei der Durchschnittsbevölkerung, ähnlich wie bei den lueskranken Frauen. Jedoch geht aus der Kurve hervor, daß bei der Multiplen Sklerose im 6. und 7. Schwangerschaftsmonat kein neuerlicher Anstieg der Abortfrequenz erfolgt wie bei den syphilitischen Frauen. Ein bei der Multiplen Sklerose wirksamer Letalfaktor würde demnach im Vergleich mit dem Letalfaktor bei der Lues zu einer Phasenverschiebung der Fehlgeburtenhäufigkeit innerhalb der einzelnen Monate während der zweiten Schwangerschaftshälfte führen insofern, als die

Abortfrequenz bei der Lues im 6. und besonders im 7. Monat ansteigt, während sie bei der Multiplen Sklerose schon im 5. und 6. Monat am höchsten ist.



Abortfrequenz in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten bei: ——— MS-kranken Frauen,
····· "gesunden" Frauen,
- - - - - syphilitischen Frauen.

Da aber auch die Lues als Abortursache gerade für die Zeit vom 4. bis 7. Schwangerschaftsmonat in Betracht kommt, haben wir bei den statistisch erfaßten MS-Patientinnen eine gleichzeitig bestehende Syphilis ausgeschlossen.

Bei den 837 MS-kranken Frauen sind mit Ausnahme von einigen ambulant Untersuchten immer die luesspezifischen Reaktionen angestellt worden. Während bei den ersten Jahrgängen noch die MTR. im Blut geprüft wurde, verwendete man später ausschließlich die Wa.R. zum Nachweis einer luischen

Infektion. Im Liquor wurde immer die Wa.R. untersucht.

Bei zwei MS-Patientinnen wurde eine zweifelhaft positive MTR. im Blut neben einer negativen Wa.R. im Liquor gefunden. Beide Frauen hatten je eine normale Geburt; Fehl- oder Frühgeburten sind bei ihnen nicht vorgekommen.

In einem Fall waren die MTR. und die Wa.R. im Blut dreifach positiv bei negativer Wa.R. im Liquor. Diese Patientin hatte sieben normale Geburten, sonst aber keine Fehl- oder Frühgeburt.

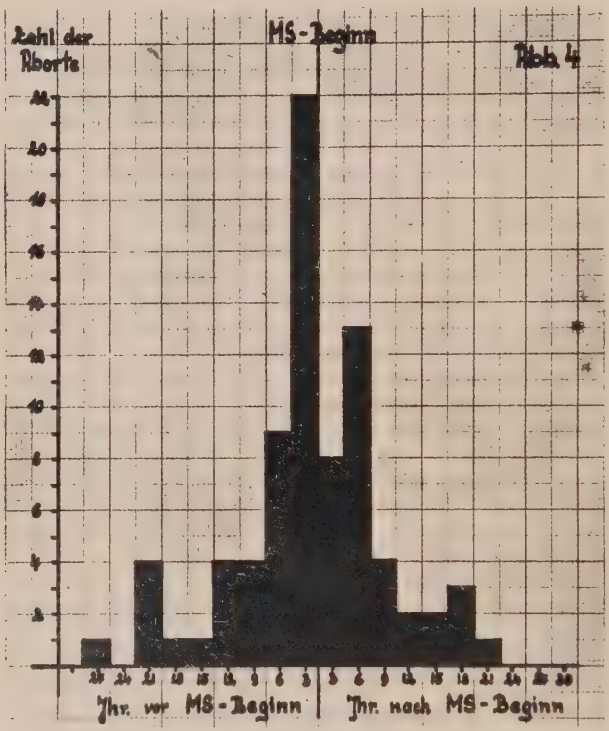
Nur in einem Falle ließ sich eine positive Wa.R.gleichzeitig in Blut und Liquor nachweisen. Die betreffende Patientin gab auch zu, von ihrem Mann mit einer Syphilis infiziert worden zu sein. Jetzt waren bei der 50 jährigen Frau die Zeichen einer beginnenden Multiplen Sklerose aufgetreten. Der Zeitpunkt der luischen Infektion lag 23 Jahre zurück. Vor 19 Jahren hatte die Patientin einen normalen Partus gehabt,- außerdem einen zeitlich nicht genau zu eruierenden Abort im 7. Monat, bei dem man einen Zusammenhang mit der Lues annehmen möchte, weil gerade Spätaborte kennzeichnend für diese Krankheit sind. Jetzt befindet sich Frau H. seit 2 Jahren in der Menopause.

In drei Fällen fiel die Wa.R. im Liquor positiv aus bei auch nach Provokation negativer Wa.R. im Blut. Die Kontrolluntersuchungen im Liquor zeigten später jedesmal ein negatives Ergebnis. Es dürfte sich bei diesen Befunden um unspezifische positive Wa.Reaktionen handeln, wie sie gelegentlich bei Multipler Sklerose beobachtet worden sind.

3.Zeitlicher Zusammenhang zwischen Beginn der Multiplen Sklerose und dem Auftreten von Fehlgeburten.

Von den 126 Fehlgeburten, die in der vorliegenden Statistik erfaßt werden konnten, war es uns auf Grund von genauen Zeitangaben bei 79 Fällen möglich, die zeitliche Beziehung zwischen dem Beginn der Multiplen Sklerose und der Fehlgeburtenhäufigkeit aufzuzeigen. In der Abbildung 4 liegt

die Verteilungsbreite für die 79 Fehlgeburten zwischen dem 30. Jahre vor dem Ausbruch der Multiplen Sklerose und dem 21. Jahre nach Krankheitsbeginn. Dabei werden jeweils die Zahlenwerte von 3 Jahren zusammengefaßt.



Aus der obigen Darstellung geht hervor, daß das Dichtemaximum der Fehlgeburten in den 3 Jahren unmittelbar vor dem Beginn der Erkrankung erreicht wird. Würde man die Einteilung der Abszisse durch Abschnitte, welche immer nur 1 Jahr umfaßten, auflockern, so könnte man auch dort die höchste Abortfrequenz unmittelbar vor dem Auftreten der ersten MS-Symptome nachweisen. Von diesem Häufigkeitsgipfel fallen dann die übrigen Werte ziemlich symmetrisch, mit nur geringen Schwankungen, nach beiden Seiten ab - ähnlich dem Bild einer Gauß'schen Kurve.

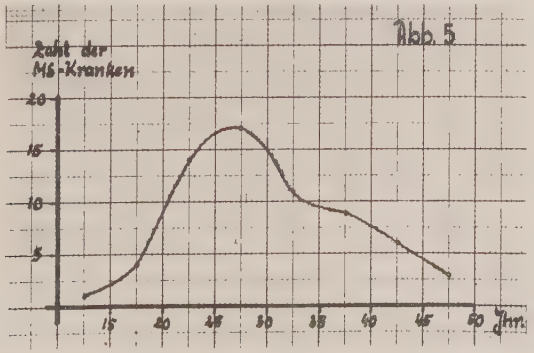
Auch bei den Früh- und Totgeburten liegt die größte Streuungsdichte unmittelbar vor dem Manifestwerden der ersten Krankheitszeichen, nur ist die Zahl der Fälle mit genauen Zeitangaben zu gering, um sie graphisch auszuwerten. In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeit von Früh- und Totgeburten in Beziehung zum Beginn der Multiplen Sklerose eingetragen:

Tabelle 3:

	Jahre vor MS-Beginn								Jahre nach MS-Beginn						
Jhr.	24	21	18	15	12	9	6	3	3	6	9	12	15	18	21
Zahl	1			1		2		9	1	2	4		1		

Die statistischen Untersuchungen an einem verhältnismäßig großen Material ergeben nach Tabelle 1 zwar keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei MS-Kranken gegenüber der Durchschnittsbevölkerung. Es zeigt sich aber, daß eine deutliche Häufung von Fehlgeburten vor und nach dem Beginn der Erkrankung besteht (Abbildung 4). Damit werden Einzelbeobachtungen an einem größeren Krankengut gesichert.

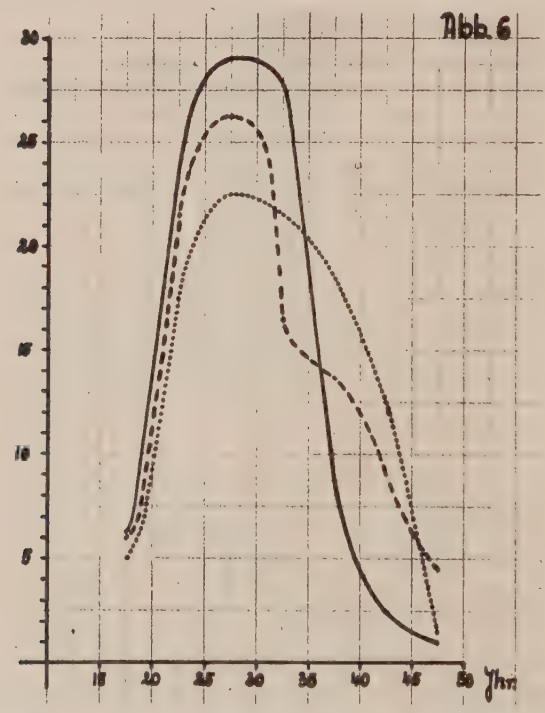
Nun ist dabei noch Folgendes zu bedenken: Der Beginn der Multiplen Sklerose erfolgt am häufigsten zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr, und das gilt nicht nur - wie schon VIERHEILIG 1939 an 435 Polysklerose-Fällen unserer Klinik gezeigt hat - für beide Geschlechter, sondern auch isoliert für die hier statistisch erfaßten, MS-kranken Frauen mit



gestörten Schwangerschaften (Abbildung 5).

Um nun festzustellen, ob eine Beziehung zwischen dem Ausbruch der Erkrankung und der Fehlgeburtenhäufigkeit besteht, ist ein Vergleich mit der Abortfrequenz hinsichtlich des Lebensalters bei "gesunden" Frauen notwendig.

Wir haben deshalb 300 Abortfälle der hiesigen Universitäts-Frauenklinik aus den Jahren 1933 bis 1941 (damals kamen kriminelle Aborte sehr selten vor) bezüglich ihrer Häufigkeit in den einzelnen Altersklassen geprüft. Da die Gesamtzahl der Abortfälle in beiden Gruppen eine verschiedene ist, haben wir die gefundenen Zahlenwerte bei "gesunden" und MS-kranken Frauen in Prozente umgerechnet und stellen sie in Abbildung 6 graphisch dar:



Abortfrequenz bei MS-Kranken —— und bei "Gesunden"..... in Beziehung zum Lebensalter;-----Morbidität bei Multipler Sklerose in den einzelnen Altersklassen.

Gleichzeitig haben wir die Werte für die Morbidität bei Multipler Sklerose in Beziehung zum Lebensalter aus Abbildung 5 ebenfalls in Prozente umgerechnet und in die Darstellung eingetragen. - Es zeigt sich, daß in den beiden Kurven, die die Aborthäufigkeit in Beziehung zum Lebensalter bei MS-kranken und "gesunden" Frauen darstellen, die maximale Häufung von Fehlgeburten zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr liegt, also in einem Lebensalter, in dem auch die Häufigkeit von Normalgeburten am größten ist. Es dürfte ja allgemein bekannt sein, daß die Abortfrequenz in proportionalem Verhältnis zur jeweiligen Gesamtgeburtenzahl steht.

Während sich die Verteilungskurve der Abortfrequenz bei "gesunden" Frauen breit über einen größeren Zeitraum - nämlich vom 18. bis zum 50. Lebensjahr - ausdehnt, zeigt die Häufigkeitskurve der Fehlgeburten bei MS-kranken Frauen einen steilen Gipfel zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und damit ein Maximum um den Zeitpunkt, zu dem auch der Ausbruch der Multiplen Sklerose am häufigsten erfolgt, - wie es in der Morbiditätskurve der Multiplen Sklerose bezüglich des Lebensalters zum Ausdruck kommt. Auch dort liegt der Scheitelpunkt zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr, nachdem der Kurvenverlauf anfänglich demjenigen der Abortfrequenzkurve bei Multipler Sklerose auffallend parallelgeht. Das rapide Absinken der Fehlgeburtenhäufigkeit bei Multipler Sklerose in den höheren Altersklassen (nach dem 35.Lebensjahr) ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß nach der Erkennung einer Polysklerose zunächst Schwangerschaften überhaupt vermieden werden und dadurch auch nur noch selten Aborte vorkommen. Außerdem liegt das Maximum der Todesfälle von Polysklerotikern in der Absterbeordnung nach den Untersuchungen von SCHALTENBRAND und MARETSCHEK zwischen dem 40. und 50.Lebensjahr, während das Absterbealter für die Durchschnittsbevölkerung vorwiegend zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr gefunden wurde. Durch den also meist 10 bis 15 Jahre früher als normal eintretenden Tod bei MS-Kranken unterbleiben ebenfalls viele Schwangerschaften und damit auch die sonst möglichen Fehl-, Früh- oder Totgeburten. Wegen der bei Multipler Sklerose in den höheren Altersklassen geringen Fehl-

geburtenzahl zeigt der steile Gipfel bei der Abortfrequenz MS-kranker Frauen (zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr) nur eine relative Häufung von Fehlgeburten gegenüber derjenigen bei der Durchschnittsbevölkerung an. - Doch geht aus diesem Vergleich wohl mit genügender Sicherheit hervor, daß die höchste Abortfrequenz mit dem Beginn der Multiplen Sklerose zeitlich zusammenfällt, auch unter Berücksichtigung der in diesem Lebensalter an und für sich zu erwartenden Häufung von Schwangerschaften und damit auch von Fehlgeburten.

4. Einzelbeobachtungen.

Der enge Zusammenhang zwischen Abort und Erstmanifestation der Multiplen Sklerose, - wie aus der obigen Statistik ersichtlich ist, - gilt nicht nur für die Zeit von 1 bis 3 Jahren (Abbildung 4), sondern häufig geben die Patientinnen von selbst an, daß in unmittelbarem Anschluß an einen Abort die ersten subjektiven, typischen Beschwerden aufgetreten und sichere Zeichen eines ersten Schubes einer Multiplen Sklerose festgestellt worden sind.

Ein signifikantes Beispiel dafür haben wir aus dem großen Krankengut der Neurologischen Klinik Würzburg herausgegriffen: Es handelt sich um eine 38 jährige Frau aus gesunder Familie, die schon 1936 eine normale Geburt durchgemacht hatte.

Drei Jahre später, nämlich 1939, kam es zu einem Abort in den ersten Schwangerschaftsmonaten. Unmittelbar danach trat eine Sehnervenentzündung auf, die in der hiesigen Universitäts-Augenklinik diagnostiziert und behandelt wurde. Man kann diese Neuritis nervi optici nach dem ganzen Verlauf der Erkrankung als das erste Symptom der Multiplen Sklerose bewerten. Übrigens kam es 1 Jahr später (1940) während ihrer dritten Schwangerschaft zu erheblichen Parästhesien und Schmerzen im linken Arm. Auch diese subjektiven Beschwerden können Ausdruck einer Multiplen Sklerose sein. Wie wir weiter aus der Krankengeschichte entnehmen, hat sich das Leiden seit 1943 langsam progressiv verschlechtert.

1943 bekam die Patientin ein Magenulcus, das in einem auswärtigen Krankenhaus konservativ behandelt wurde. Dabei klagte Frau H. über pelziges Gefühl in beiden Füßen, Empfindungsstörungen auf der gesamten rechten Körperseite, spannende Schmerzen in den Knien und Unsicherheit beim Gehen. Außerdem bestand eine Pollakisurie.

Bei der neurologischen Untersuchung 1943 fanden wir im Bereich der Hirnnerven eine temporale Abblassung der linken Papilla nervi optici. Beim Finger-Nasen-Versuch zeigte sich ein leichter Intentionstremor, und an den unteren Extremitäten war das Babinski'sche Phänomen beiderseits positiv. Psychisch bot die Patientin das Bild einer leichten Euphorie.

Die Diagnose wurde weiterhin gesichert durch den typischen Liquorbefund mit einer Pleocytose von 41/3 Zellen und einem tiefen Linksausfall der Normomastixkurve.

Nach der Behandlung mit einer Hg-Schmierkur, strenger Bettruhe, Bluttransfusionen und reichlichen Vitamin-Gaben konnte die Patientin mit leichten Gehstörungen entlassen werden.

Aus einem Brief, den uns Frau H. im November 1952 schrieb, geht hervor, daß ihr Befinden bis auf die zunehmenden Gehbeschwerden, die sich besonders nach körperlichen Strapazen und Aufregungen verstärken, ziemlich gleich geblieben ist. Ihren Haushalt mit vier Personen kann sie mühsam allein versorgen.

Als weiteres Beispiel führen wir die Krankengeschichte einer 28 jährigen Patientin an. Auch hier traten erstmalig nach einem Abort die typischen Zeichen einer Multiplen Sklerose in Erscheinung: In der Vorgeschichte wurde ein Gelenkrheumatismus mit danach sich entwickelndem Herzklappenfehler (1935) angegeben.

1943 hatte Frau F. einen Abort im 2. Monat. Wenige Tage danach traten starke Kopfschmerzen auf, Parästhesien und eine retrobulbäre Neuritis rechts. In einer auswärtigen Klinik, wo man eine Pleocytose im Liquor fand, mußte die

Patientin neun Monate Bettruhe einhalten; dabei wurde eine Hg-Schmierkur durchgeführt. Es kam zu einer Sanierung der entzündlichen Liquorveränderungen, und die retrobulbäre Neuritis heilte mit einer Amblyopie ab.

Im Herbst 1946 bekam die Patientin zeitweise auftretendes Schwindelgefühl, und Mitte 1947 verschlechterte sich wieder das Sehvermögen. Gleichzeitig wurde ein starkes Müdigkeitsgefühl in den Beinen angegeben.

Bei der damaligen neurologischen Untersuchung fanden wir von Seiten der Hirnnerven beiderseits eine temporale Abblassung der Papillen. Die Bauchdeckenreflexe fehlten. Sonst bestand eine allgemeine Reflexsteigerung, die an den oberen Extremitäten besonders ausgeprägt war. An den Beinen ließ sich eine Herabsetzung des Vibrationsgefühls nachweisen. Diese objektiven, multiplen neurologischen Ausfallserscheinungen bestätigten zusammen mit Anamnese und bisherigem Verlauf die Diagnose einer Polysklerose.

Während in vielen Fällen in unmittelbarem Anschluß an einen Abort die ersten subjektiven Beschwerden, - die man bei retrospektiver Betrachtung als die ersten Symptome einer Multiplen Sklerose ansehen kann, - aufgetreten sind und objektiv der Krankheitsbeginn festgestellt wurde, ergibt die Durchsicht unseres Krankengutes, daß eine ganze Reihe von Aborten in Bezug auf den Beginn dieser Erkrankung symptomlos verlaufen ist, oder auch während des schon bestehenden Leidens zu keiner erkennbaren Verschlimmerung geführt hat. Ebenso muß an dieser Stelle betont werden, daß eine große Anzahl von Frauen mit Multipler Sklerose neben Fehl-, Früh- und Totgeburten eine oder mehrere Schwangerschaften normal ausgetragen und gesunde Kinder zur Welt gebracht hat. Unverkennbar ist aber, daß die Schwangerschaft vielfach einen verschlechternden Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung hat..Dabei braucht die Schwangerschaft selbst nicht gestört zu sein. In manchen Fällen hat man den Eindruck, als ob zunächst durch Schwangerschaften, die selbst noch ungestört verlaufen, nur einzelne Schübe der Erkrankung ausgelöst werden. Bei weiteren Graviditäten wäh-

rend des Krankheitsverlaufes kann es dann doch zu Fehl-, Früh- oder Totgeburten kommen. Ob letzteres durch den schlechten Allgemeinzustand der Mutter (Kreislaufstörungen, Blaseninfektion) in einem späteren Stadium des Leidens bedingt ist, oder ob man der Multiplen Sklerose selbst einen schädigenden Einfluß auf den Keim zusprechen soll, müssen weitere sorgfältige Beobachtungen erst klären.

In der folgenden Krankengeschichte versuchen wir, neben dieser Beziehung zwischen Gestationsprozeß und schubweisem Verlauf der Erkrankung vor allem die Störung der Gravidität bei weit fortgeschrittenem Leiden aufzuzeigen: Im Jahre 1950 kam eine 34 jährige Patientin, die an einer alten Multiplen Sklerose litt, zur stationären Behandlung in unsere Klinik. Frau D. war seit 13 Jahren verheiratet und hatte neben vier normalen Geburten einen Abort und eine Totgeburt.

Nach der ersten Entbindung 1938 trat erstmalig ein Schwächegefühl in beiden Beinen auf, sodaß die Patientin nicht mehr laufen konnte. Gleichzeitig bestand eine Harnretention. Nach viermonatiger Bettruhe bildeten sich diese Erscheinungen wieder völlig zurück.

Im Juli 1939 hatte die Patientin einen Abort im 3. Monat; danach konnte sie nur am Stock gehen.

Im August 1940 war die 2. komplikationslose Entbindung. Das Kind war gesund. Während der Schwangerschaft hatte sich die Frau nicht wohl gefühlt und unter wechselnden Gehstörungen gelitten. Nach dem Wochenbett ging das Laufen auffallend gut, aber schon nach 6 Wochen trat eine langsam fortschreitende Gehbehinderung ein bis zur völligen Lähmung der Beine.

Bei der neurologischen Untersuchung 1941 wurde von uns eine spastische Paraparese der Beine mit lebhaften bis klonisch gesteigerten Reflexen und positiven Pyramidenzeichen gefunden; die Bauchdeckenreflexe fehlten. Der Liquorbefund zeigte eine Pleocytose von 25/3 Zellen und einen tiefen Linksausfall der Normomastixkurve bis XII.

Nach einer Behandlung mit Bluttransfusionen, einer Hg-Schmierkur, Vitamin-Gaben, sowie mit Bädern und Massagen

besserte sich der Zustand der Patientin weitgehend, sodaß sie wieder am Stock laufen konnte.

Im Dezember 1941 hatte Frau D. die 3. Normale Geburt. Seitdem ist sie fast ständig bettlägerig.

Im September 1943 wurde die Patientin von ihrem 4. Kinde entbunden, das aber wegen Lebensschwäche nach fünf Tagen starb.

Im November 1944 hatte Frau D. eine Totgeburt. Während der folgenden Jahre bis 1950 bildeten sich die Lähmungserscheinungen in den Beinen nicht mehr zurück; nur ganz selten war es der Patientin noch möglich, einige Schritte mit Unterstützung zu gehen.

Bei der letzten neurologischen Untersuchung 1950 fanden wir eine beiderseitige temporale Abblassung der Papillen und einen deutlichen Einstellungsnystagmus beim Blick nach allen Seiten. Es bestand eine spastische Paraplegie der Beine. An allen Extremitäten waren die Reflexe gesteigert auslösbar und sämtliche Pyramidenzeichen positiv. Die Bauchdeckenreflexe fehlten in allen Etagen. An den Armen fielen ein starker Intentionstremor und beiderseits eine ausgeprägte Adiadochokinese auf. In ihrem psychischen Verhalten zeigte die Patientin eine hochgradige Euphorie und Affektlabilität. Im Liquor fand sich eine Pleocytose von 25/3 Zellen und ein tiefer Linksausfall der Normomastixkurve.

Nach der Sanierung des Gebisses bekam die Patientin Bluttransfusionen, Vitamin-B-Injektionen, Arsen-Gaben, Massage und tägliche Bewegungsübungen; doch sie konnte in ihrem Befinden weder subjektiv noch objektiv gebessert werden.

Sowohl der klassische neurologische Befund als auch der Verlauf der Erkrankung lassen an der Diagnose einer Multiplen Sklérose keinen Zweifel.

5.Diskussion der statistischen Ergebnisse.

Als wichtigstes Ergebnis unserer statistischen Untersuchungen an einem verhältnismäßig großen Material kann man feststellen, daß eine enge zeitliche Beziehung zwischen dem

Beginn der Multiplen Sklerose und dem gehäuften Auftreten von Fehl-, Früh- und Totgeburten besteht. Diese bisher noch nicht bekannte Tatsache regt dazu an, auch einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsstörungen und der Multiplen Sklerose zu diskutieren.

Daß Schwangerschaften überhaupt einen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Polysklerose haben, ist schon bekannt gewesen. Bisher ist aber nichts über das Schicksal der Frucht bei MS-kranken Müttern ausgesagt worden. Aus Einzelbeobachtungen, für die wir charakteristische Beispiele angeführt haben, und aus den statistischen Ergebnissen geht hervor, daß häufig im Anschluß an eine Fehlgeburt die ersten Zeichen einer Multiplen Sklerose bemerkt werden. Bei manchen Fällen hat man geradezu den Eindruck, als ob die Fehlgeburt selbst gewissermaßen das erste Frühsymptom der Multiplen Sklerose darstellt. Ob man aber berechtigt ist, die Multiple Sklerose selbst als Abortursache zu betrachten, muß dahingestellt bleiben.

Andererseits ist erwiesen, daß die Polysklerose durch exogene Faktoren wie schwere seelische Traumen, Resistenzminderungen durch ungewohnte, übermäßige Strapazen, größere Verletzungen, interkurrente Infekte und chronische Eiterungen ausgelöst oder verschlimmert werden kann, sodaß auch selbstverständlich Faktoren, die eine Schwangerschaft stören und zu Fehl-, Früh- oder Totgeburten führen, als auslösendes Moment für die Multiple Sklerose in Betracht kommen können. Dafür ließe sich anführen, daß bei der Polysklerose keine Häufung von Fehl-, Früh- und Totgeburten überhaupt gegenüber der Durchschnittsbevölkerung zu finden ist (Tabelle 1).

Diese auslösenden exogenen Faktoren sprechen, wie SCHALTENBRAND betont, nicht gegen die Infektionstheorie bei der Multiplen Sklerose. Wir wissen bereits, daß der Ausbruch anderer sicherer Viruserkrankungen, z.B. der Poliomyelitis, durch exogene Ursachen wie Traumen, große körperliche Belastungen, Mandeloperationen begünstigt werden kann. SCHALTENBRAND nimmt eine latente Durchseuchung der Bevölkerung an, was bedeuten würde, daß die meisten Menschen einmal in ihrem

Leben infiziert werden und eine stille Feiung, d.h. eine Multiple Sklerose sine Multiple Sklerose, durchmachen. Dabei bildet sich ein labiler Gleichgewichtszustand zwischen den immunbiologischen Kräften des Körpers und der Infektion heraus. Jede Resistenzminderung des Gesamtorganismus, wozu ja auch eine Schwangerschaft gehört, ist geeignet, dieses Gleichgewicht zu stören. So gesehen, könnte der Abort auslösende Ursache einer schon latent schwelenden Erkrankung sein, wenn man die Fehlgeburt - wie oben schon erwähnt - nicht selbst als Frühsymptom der Multiplen Sklerose gelten lassen will.

Bei bestimmten Infektionskrankheiten wie bei der Lues, der Toxoplasmose und den Röteln sind Keimschädigungen und vorzeitiges Absterben der Frucht bekannt. Sowohl bei der Lues als auch bei der Toxoplasmose kann die Fehl-, Früh- oder Totgeburt Erstsymptom der Erkrankung sein.

Auffallend ist noch eine gewisse Parallelität mit der Lues, nämlich die Häufung von Fehl-, Früh- und Totgeburten nach dem Beginn der Erkrankung. Bei der Syphilis steigt die Häufigkeitsziffer am höchsten unmittelbar nach der frischen Infektion, so wie wir das für die Multiple Sklerose bestätigen konnten - wenn man von der noch höheren Abortfrequenz vor dem Ausbruch der Krankheit absieht.

Je weiter der Zeitpunkt der Aquirierung einer Syphilis zurückliegt, umso mehr normalisieren sich die Verhältnisse bei der Schwangerschaft. Es lassen sich alle möglichen Übergänge von dem einmaligen oder habituellen Spätabort zur einmaligen oder habituellen Frühgeburt mazerierter Früchte oder zur mehr oder weniger rechtzeitigen Geburt lebender, aber florid oder latent syphilitischer Kinder beobachten. Diese Gesetzmäßigkeit konnten wir bei den uns verfügbaren Fällen von Multipler Sklerose nicht bestätigen.

Wie wir gesehen haben, liegt die Häufigkeitskurve von Fehlgeburten (Abbildung 3) in der zweiten Schwangerschaftshälfte relativ hoch gegenüber der Durchschnittsbevölkerung, doch steigt sie im 6. und 7. Monat nicht an wie bei den syphilitischen Frauen. In dieser Beziehung besteht keine ein-

deutige Übereinstimmung mit den Gegebenheiten bei der Lues, lediglich darin, daß die Gesamtzahl der Spätaborte höher ist als bei der übrigen Bevölkerung.

Hat die Symptomatologie selbst schon sehr viel Ähnlichkeit mit der Neurolues (multiple Herde), so sind auch zweifellos in serologischer Hinsicht gewisse Parallelen vorhanden. Das gelegentliche Vorkommen von positiven Wa.-Reaktionen bei Multipler Sklerose weist auf das vermehrte Vorhandensein von Antikörpern hin. SACHS und STEINER haben für die Multiple Sklerose eine der Wa.R. ähnliche Komplementbindungsreaktion ausgearbeitet, die bei sicher MS-Kranken in 41 % der Fälle positiv ausfiel, während sich bei der Kontrollbevölkerung nur in 3 % positive Befunde nachweisen ließen. Wenn auch die Sachs-Steiner'sche Komplementbindungsreaktion nicht unbedingt als spezifisch für die Multiple Sklerose angesehen werden kann, so ist doch die relative Häufigkeit bei den Polysklerotikern sehr auffallend.

KABAT und Mitarbeiter haben auf serologischem Wege bei einem hohen Prozentsatz von MS-Kranken das Vorliegen von Antikörpern festgestellt. In jüngster Zeit hat STEGER mit der elektrophoretischen Methode eine isolierte, starke Vermehrung der γ-Globuline bei der Multiplen Sklerose ähnlich derjenigen bei der Lues bestätigt und darauf hingewiesen, daß dieser Befund mit einer erhöhten Permeabilität allein noch nicht erklärt werden könnte, sondern möglicherweise auf einer vermehrten Bildung von Antikörpern, die mit den γ-Globulinen wandern, beruhen dürfte.

Bei der Unkenntnis, mit der wir der Ätiologie des Leidens immer noch gegenüberstehen, muß die Frage offenbleiben, ob die Multiple Sklerose selbst durch Keimschädigung die Fehl-, Früh- und Totgeburten ursächlich bedingt, oder ob diese pathologischen Gestationsprozesse als disponierendes Moment für die Manifestation einer sich in klinischer Latenz befindlichen Erkrankung anzusehen sind. Jedenfalls sprechen die Häufung von Fehl-, Früh- und Totgeburten um den Beginn der Erkrankung sowie die auffallenden

Parallelitäten zu anderen Infektionskrankheiten eher für als gegen die von SCHALTENBRAND vertretene Theorie, daß die Multiple Sklerose durch einen noch nicht identifizierten Erreger hervorgerufen wird.

Zusammenfassung:

Durch statistische Erhebungen bei 837 an Multipler Sklerose erkrankten Frauen, die in den Jahren 1935 bis 1952 in der Neurologischen Klinik Würzburg behandelt worden sind, kamen wir zu folgenden Resultaten:

a) Die Häufigkeit von Fehl-, Früh- und Totgeburten bei MS-kranken Frauen läßt im Vergleich mit der Durchschnittsbevölkerung (Stadt- und Landkreis Würzburg) keine Unterschiede erkennen (Tabelle 1).

b) Es besteht eine zeitliche Beziehung zwischen dem Beginn der Polysklerose und dem gehäuften Auftreten von Fehlgeburten bei MS-kranken Frauen, und zwar zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr; allerdings fällt diese Beobachtung mit einer anderen zusammen, wonach die höchste Abortfrequenz bei der Durchschnittsbevölkerung ebenfalls in diesem Zeitraum (zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr) liegt. Dadurch wird die Deutung dieser Beobachtung hinsichtlich eines ätiologischen Zusammenhangs erschwert. (Abbildung 4 und 6).

c) Als wichtigstes Ergebnis unserer Untersuchungen darf gelten, daß die Zahl der Spätaborte bei Multipler Sklerose größer ist als bei der Durchschnittsbevölkerung (23,3 % gegenüber 8,5 %). Diese Besonderheit hat die Multiple Sklerose mit der Lues gemeinsam; dort sind die Spätaborte sogar noch häufiger, nämlich 34 % aller syphilitischen Fehlgeburten. (Abbildungen 1,2,3;Tabelle 2).

d) Die statistischen Ergebnisse wurden im Vergleich mit anderen Infektionskrankheiten, insbesondere mit den Verhältnissen bei der Lues, diskutiert. Eine gewisse Parallelität muß dabei zugegeben werden.

Herrn Professor Dr.G.Schaltenbrand möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wohlwollende Leitung der Arbeit sowie für die gütige Übernahme des Referates herzlich danken.

Auch Herrn Dr.J.Steger sage ich für seine wertvollen Hinweise aufrichtigen Dank.

L i t e r a t u r - V e r z e i c h n i s :

B e c k	Multiple Sklerose, Schwangerschaft und Geburt (Dtsch.Zeitschr.f.Nervenheilk.Bd.XLVI, H.2, 1913)
D e m m e	Multiple Sklerose und Schwangerschaft (Med.Welt 1941, S.921-922)
H i r s c h m a n n	Gestationsprozesse und Multiple Sklerose (Arch.f.Psychiatrie u.Z. Neur.181, 530-542, 1949)
K a b a t, F r e e m a n, M u r r a y, K n a u b	Amer.J.Med.Sci.219 (1950)
K l a f t e n	Die Prinzipien der antisyphilitischen Behandlung der Schwangeren (Arch.f.Gynäkologie 135, 632)
K o r t u m	Bedeutung der Schwangerschaft und der Geburt für die Entstehung und den Verlauf der Multiplen Sklerose (Inaug.Dissert. Jena 1914)
M e g g y e s h a z y	Einige statistische Daten bei Sklerosis multiplex. Schweiz. Arch.Neur.67, 323-326, 1951 (Zentralbl.f.Neur. und Psychiatrie, Bd.118, 1952).
N ü r n b e r g e r	Begriffsbestimmung: A) Fehl- und Frühgeburt (in Seitz-Amreich: "Biologie und Pathologie des Weibes", Bd.VIII, 2.Teil, S.241/242)
O f f e r g e l d	Multiple Sklerose und das Geschlechtsleben der Frau in ihren Wechselbeziehungen (Arch.f.Gynäkologie, Bd.XCIII, S.241, 1911)
P f a u n d l e r	zitiert bei Nürnberger in Seitz-Amreich:"Biologie und Pathologie des Weibes",(Bd.VIII, 2.Teil, S. 247)
S a c h s, S t e i n e r	Serologische Untersuchungen bei Multipler Sklerose (Klin.Wochenschrift 13.Jhrg., Nr.48, 1934)
S c h a l t e n b r a n d	Die Multiple Sklerose des Menschen (Leipzig 1943, S.81, 207)

Schaltenbrand, Maretschek

Neue statistische Untersuchungen über die Multiple Sklerose (Dtsch.Zeitschr.f.Nervenheilkunde 1954)

Schaltenbrand, Steger

Das Myogramm bei Multipler Sklerose (Zeitschr.f.Neur.u.Psychiatrie 165, 398-412, 1929)

Steger

Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors (Dtsch.Zeitschr. f.Nervenheilk., Bd.171, S.1-19, 1953)

Sweeny

Pregnancy and Multiple Sclerosis (Amer.J.of Obstetrics and Gynecology, Vol.66, Nr.1, 1953)

Vierheilig

Altersverteilung der Multiplen Sklerose (in Schaltenbrand: "Die Multiple Sklerose des Menschen" Leipzig 1943, S. 7)

Lebenslauf.

Als Tochter des Lehrers Franz Kulig und seiner Ehefrau Marie wurde ich am 1. April 1925 in Hindenburg/Oberschlesien geboren. Von 1931 bis 1935 besuchte ich die Volksschule; danach trat ich in die Staatl. Oberschule für Mädchen in Hindenburg ein und legte dort im März 1943 die Reifeprüfung ab. Von April 1943 bis Mai 1944 war ich beim Reichsarbeitsdienst verpflichtet. Sofort nach der Entlassung begann ich im Sommer-Semester 1944 an der Universität zu Wien mein Medizinstudium. Wegen der Kriegsverhältnisse mußte ich nach dem 1. Semester das Studium unterbrechen und den Krankenpflegedienst ableisten. Anfang 1945 wurde ich als DRK-Schwester zur Wehrmacht eingezogen und kam im April 1945 in britische Gefangenschaft; während dieser habe ich verwundete und kranke Soldaten gepflegt bis August 1946. Zur gleichen Zeit wurden meine Eltern aus Oberschlesien nach Holzen in Niedersachsen ausgewiesen. Nach der Gefangenschaft war ich noch ein Jahr am Marienhospital in Wattenscheid als Krankenschwester tätig. Erst im Winter-Semester 1947/48 konnte ich an der Würzburger Universität mein Studium fortsetzen. Hier habe ich auch im Sommer 1952 das medizinische Staatsexamen abgelegt. Während des Medizinalpraktikantenjahres war ich an der Neurologischen Klinik Würzburg tätig.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und auch keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die darin angeführte Literatur benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Thema zur Bearbeitung für eine Dissertation erhalten habe.

Käthe Kulig.

Fotokopie
HAMMEL